

Metabolismo lipídico durante la gestación

Lipid Metabolism in Pregnancy

HERRERA, E.

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad San Pablo-CEU. Urbanización Montepríncipe. Ctra. Boadilla del Monte Km 5.3. Madrid-28668.

RESUMEN

Durante la gestación, el aumento en la masa corporal de las estructuras maternas corresponde preferentemente al acumulo de grasas de reserva, lo cual ocurre durante los dos primeros tercios de la gestación. Esto se relaciona con la hiperfagia materna y es consecuencia del aumento en la lipogénesis del tejido adiposo. Durante el último trimestre de la gestación, el metabolismo lipídico de la madre cambia a una situación catabólica, incrementándose la degradación neta de los depósitos grasos con aumento de los niveles de FFA y glicerol en plasma. El transporte placentario de estos compuestos es bajo, por lo que son dirigidos al hígado de la madre para la síntesis de triglicéridos, que retornan a la circulación en forma de VLDL, o los FFA son oxidados para la síntesis de cuerpos cetónicos y el glicerol es utilizado para la gluconeogénesis. Estas vías metabólicas están aumentadas en el último tercio de la gestación, aunque la cetogénesis únicamente se incrementa en ayunas. La aumentada producción de VLDL-triglicéridos en presencia de una disminuida actividad LPL extrahepática, causa un exagerado incremento de estas lipoproteínas en la circulación materna, que junto a un aumento en la actividad CETP facilita la transferencia de triglicéridos a las lipoproteínas de mayor densidad, LDL y HDL. A pesar de la impermeabilidad de la placenta a los triglicéridos maternos, esa hipertrigliceridemia tiene varios efectos beneficiosos para el feto: 1) En ayunas, el hígado de la madre presenta un incremento en la actividad LPL, que le llega de los tejidos extrahepáticos. Esto le convierte en aceptor de triglicéridos, utilizándolos en la cetogénesis. Los cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta, y son utilizados por el feto; 2) La presencia de actividades lipásicas en la placenta permite que los ácidos grasos esenciales que son transportados en la circulación materna en forma de triglicéridos, lleguen a ser accesibles al feto, y 3) La inducción de LPL en glándula mamaria alrededor del parto dirige los triglicéridos circulantes a este órgano para la síntesis de leche. Aunque ciertas desviaciones en la hiperlipidemia materna pueden afectar el crecimiento fetal, como se ha observado en situaciones de hipocolesterolemia, de exagerada hipertrigliceridemia o de incremento del estrés oxidativo, la hipercolesterolemia no tiene efectos negativos sobre el feto, probablemente como consecuencia de que la placenta es impermeable al colesterol de la madre.

Palabras clave: Gestación. Tejido adiposo. Lipólisis. Lipoproteínas. Feto. Placenta.

ABSTRACT

During gestation, the increase in maternal body mass mainly corresponds to lipid stores which are synthesized during the first two thirds of pregnancy. This is related to maternal hyperphagia and is a consequence of enhanced lipogenesis in adipose tissue. During the last third of gestation, lipid metabolism switches to a catabolic condition with net fat breakdown and enhanced plasma levels of both free fatty acids (FFA) and glycerol. Placental transfer of these compounds is low and they are driven to maternal liver where they are used for triglyceride synthesis, or FFA for the synthesis of ketone bodies and glycerol for gluconeogenesis. All these pathways are enhanced during late gestation, although ketogenesis is only enhanced under fasting conditions. Enhanced liver VLDL-triglycerides production in the presence of decreased extrahepatic lipoprotein lipase (LPL), is responsible for the increase of VLDL-triglycerides in maternal plasma. This, together with enhanced cholesterol ester transfer protein activity is responsible for the increase of triglycerides in lipoproteins of higher density, LDL and HDL. In spite of the impermeability of the placenta to triglycerides, such hypertriglyceridemia benefits the fetus and the newborn in several ways: 1) Under fasting conditions, maternal liver shows enhanced LPL activity which allows the uptake of circulating triglycerides by this organ and their use as substrates for ketogenesis; 2) The presence of lipase activities in the placenta allows essential fatty acids of maternal plasma triglycerides to become available to the fetus; and 3) The induction of LPL in mammary gland around parturition drives plasma triglycerides to this organ for milk synthesis in preparation to lactation. Although certain deviations of maternal hyperlipidemia may affect fetal growth, the development of maternal hypercholesterolemia does not have negative effects to the fetus, probably as a consequence of the lack of placental cholesterol transfer.

Key words: Gestation. Adipose tissue. Lipolysis. Lipoproteins. Fetus. Placenta.

Recibido: 28-11-96.

Aceptado: 13-12-96.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:4; 871-887]

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la gestación, la madre tiene que adaptar su metabolismo para soportar la continua extracción de nutrientes por la placenta, necesaria para mantener el progresivo crecimiento del feto. La glucosa y los aminoácidos son los metabolitos que cruzan la placenta en mayor cantidad (1,2). Sin embargo, con excepción de los ácidos grasos libres (FFA) y los cuerpos cetónicos, la placenta es prácticamente impermeable a los lípidos (3,4), y a pesar de ello, durante la gestación se producen importantes cambios en el metabolismo lipídico de la madre, los cuales tienen implicaciones esenciales en el desarrollo fetal. De entre ellos cabe destacar a dos que se presentan de forma constante: un acumulo de grasas en los tejidos maternos (5,6) y el desarrollo de una manifiesta hiperlipidemia (7,8). Sabemos incluso que aquellas situaciones patológicas en las que se impide el desarrollo de alguno de

estos cambios, como es el caso del hipotiroidismo (9,10) o la diabetes (11) durante la primera mitad de la gestación, afectan de forma importante al desarrollo fetal, aunque sean compensadas por un adecuado tratamiento hormonal sustitutivo durante la segunda mitad de la gestación.

Utilizando principalmente datos de nuestro propio laboratorio, en el presente trabajo pretendemos revisar los principales cambios que ocurren durante la gestación en el metabolismo lipídico de la madre, y analizar sus potenciales repercusiones en el desarrollo fetal.

METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSEO

El aumento del peso corporal que tiene lugar durante la gestación corresponde tanto al crecimiento de la unidad feto-placentaria como al incremento de las propias estructuras de la madre, y éste es principalmente producido por un acumulo de grasas en sus tejidos. Como se ha demostrado tanto en la mujer (6,12) como en la rata (5,13,14), ese acumulo de grasas tiene lugar durante los dos primeros tercios de la gestación, y corresponde casi a la totalidad del incremento del peso neto de la madre. Se sabe también que dicho depósito de grasas corporales tiene relación con la hiperfagia que ocurre normalmente en la madre (15-17), ya que no se produce cuando ella se mantiene en condiciones de una ingesta restringida (13,18,19).

El aumento de grasas de depósito en la madre es consecuencia preferentemente de un incremento en la lipogénesis, lo cual se ha demostrado en la rata preñada, tanto *in vivo* (20) como en tejido adiposo periuterino *in situ* (21). En esta preparación se ha podido comprobar que el efecto corresponde tanto a un aumento en la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis propiamente dicha) como a la del glicerol de los glicéridos (glicerolgénesis)(21), lo cual indica que la síntesis completa de las moléculas de triglicéridos se encuentra incrementada. También se ha podido demostrar que mientras el aumento de la síntesis de lípidos en tejido adiposo es progresivo hasta el día 20 de gestación en la rata, al día 21 se produce una drástica disminución, de forma que cerca del parto, la actividad de síntesis de ácidos grasos vuelve a un valor próximo al que se observa en las ratas vírgenes y la de glicerol de glicéridos se encuentra sólo ligeramente elevada (21,22).

La tendencia al acumulo de grasas en los tejidos maternos termina durante el último tercio de la gestación (5,12,14). De hecho, el metabolismo lipídico de la madre cambia de la situación anabólica que tenía durante los dos primeros tercios a un intenso catabolismo. En la figura 1 se resumen los principales cambios que tienen lugar en el metabolismo lipídico de la madre en este último tercio de la gestación, los cuales se irán comentando a lo largo del capítulo. En tejido adiposo se modifican varios parámetros que contribu-

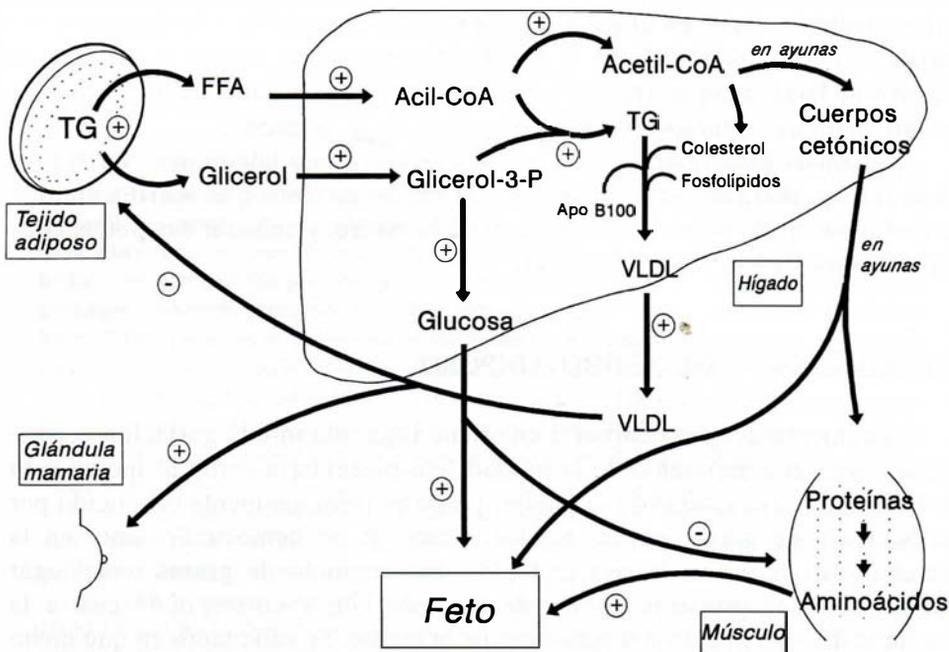


Figura 1.—Esquema global de los principales cambios que tienen lugar en el metabolismo lipídico de la madre durante el último tercio de la gestación, poniendo de manifiesto algunas de sus repercusiones en el aporte de sustratos al feto. Los signos positivos indican las vías o pasos metabólicos que se encuentran aumentados, mientras que los negativos, los que están disminuidos. TG= triglicéridos; Apo B100= Apoproteína B100.

yen simultáneamente a una degradación neta de los depósitos grasos: 1) La disminución de la aumentada actividad lipogénica, que hemos comentado en el párrafo anterior. 2) Un incremento en la actividad lipolítica (23,24), que es consecuencia de un aumento en la actividad y la expresión molecular de la enzima limitante de la cascada lipolítica, la lipasa sensible a las hormonas (HSL) (25). 3) Disminución de la hidrólisis y captación por el tejido adiposo de la madre de los triglicéridos de las lipoproteínas ricas en ellos, VLDL y quilomicrones (7) como consecuencia de una reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) (26-29). De hecho, los cocientes de las actividades y de los mRNA de HSL y LPL aumentan de forma significativa en el tejido adiposo de la rata preñada en el último tercio de la gestación (25), y ello indica que tiene lugar una degradación neta de los depósitos grasos que se habían acumulado en etapas anteriores.

La aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo de la madre incrementa la salida de FFA y glicerol a su circulación, donde alcanzan niveles elevados (23,25). La transferencia placentaria de estos dos productos de la lipólisis es relativamente baja (4), siendo el hígado materno su principal receptor (30).

Como se muestra en la figura 1, después de su transformación a sus respectivas formas activas, los FFA a acil-CoA y el glicerol a glicerol-3-fosfato, estos compuestos pueden re-esterificarse para la síntesis de triglicéridos y su retorno a la circulación en forma de VLDL. Los FFA pueden también ser oxidados por la beta-oxidación y utilizados en la síntesis de cuerpos cetónicos, que salen a la sangre. A su vez, el glicerol puede también ser utilizado en la síntesis de glucosa. Realmente, todas estas vías metabólicas aparecen aumentadas en la gestante. Nosotros hemos demostrado que la síntesis de glicerol de glicéridos a partir de glicerol es mas alta en el hígado de la rata preñada de 21 días que en el de la virgen control (31), lo que junto al incremento de la llegada al hígado de FFA y glicerol como consecuencia de la activa lipólisis del tejido adiposo, justificaría una aumentada esterificación hepática y la subsiguiente salida a la circulación de los triglicéridos sintetizados en forma de VLDLs (figura 1). Mediante estudios directos se sabe que este proceso se encuentra aumentado en la rata gestante (32). Por otro lado, la síntesis de cuerpos cetónicos aumenta intensamente en la rata preñada en ayunas (33,34). Un aumento de la cetogénesis representa para la madre un ahorro de glucosa por aquellos tejidos que, como el músculo esquelético, pueden utilizar los cuerpos cetónicos como sustratos alternativos; de esta forma, la glucosa materna se preserva, al menos en parte, para su paso hacia el feto. A su vez, la gluconeogénesis se encuentra aumentada tanto en condiciones de alimentación como de ayuno, y es precisamente el glicerol el sustrato que se utiliza de forma preferente, incluso mas eficazmente que los sustratos gluconeogénicos clásicos, tales como la alanina o el piruvato (35,36). Así pues, el consumo preferente de glicerol para la gluconeogénesis supone también un ahorro de otros sustratos que, como es el caso de los aminoácidos, son mas esenciales para el feto (ver figura 1).

En función estas consideraciones, podemos concluir que, además de la disponibilidad de ácidos grasos esenciales, el feto se beneficia de forma importante de los productos derivados de la actividad lipolítica del tejido adiposo materno. Los cuerpos cetónicos cruzan libremente la placenta, mediante un sistema de difusión simple (4) y pueden ser utilizados por el feto como sustratos energéticos (37) o incluso como sustratos por el cerebro para la síntesis de lípidos (38). La eficaz transferencia de glucosa al feto (1,2) y la utilización del glicerol como un sustrato preferente de la gluconeogénesis beneficia al feto en condiciones en que disminuye la disponibilidad de otros sustratos tales como los aminoácidos (1,36,39). La aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo de la madre también beneficia a sus propios tejidos, ya que el consumo de glucosa por ellos disminuye intensamente en el último tercio de la gestación como consecuencia de la resistencia insulínica (40-44), y los productos de la lipólisis, en particular los FFA y los cuerpos cetónicos derivados de ellos, pueden ser utilizados como sustratos alternativos al con-

sumo de glucosa. De todas formas, también hay algunos tejidos maternos, como es el caso del sistema nervioso central y algunas vísceras, que no pueden llevar a cabo esta sustitución, y su adecuado funcionamiento requiere del continuo consumo de glucosa.

HIPERLIPIDEMIA MATERNA

A lo largo de la gestación se produce de forma constante un incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos, con menor incremento en fosfolípidos y colesterol (8,45-47). A su vez, ese cambio corresponde a un enriquecimiento en triglicéridos en todas las fracciones lipoproteicas, incluyendo las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL)(8,45-47), que normalmente los transportan en muy baja proporción. Incluso dentro de las subfracciones de las HDL en la mujer gestante se produce un incremento en la subfracción HDL_{2b}-ricas en triglicéridos, mientras que la proporción de otras subfracciones, tales como HDL_{2a} o HDL₃, que son pobres en triglicéridos, se reduce (46). A pesar de estos cambios en la distribución de las distintas fracciones lipoproteicas y en su composición, cuantitativamente el más importante corresponde al acumulo de VLDL-triglicéridos en plasma (8,45-47). Estas lipoproteínas se sintetizan en el hígado y los triglicéridos que transportan se sintetizan dentro de este órgano o proceden de la esterificación de los productos de la lipólisis del tejido adiposo (ver figura 1), la cual ya comentamos en el apartado anterior que estaba altamente aumentada durante la gestación.

Un aumento en la producción hepática de VLDL-triglicéridos y una disminución de su aclaramiento debido a la reducción en la actividad de LPL en tejido adiposo, la cual se observa consistentemente en el último tercio de la gestación (25-29), resultan ser los principales factores responsables de ese incremento de VLDL-triglicéridos durante la gestación.

La abundancia de VLDL-triglicéridos junto a otra serie de factores que se resumen en la figura 2, parecen ser los responsables del acumulo de triglicéridos en las otras lipoproteínas, y en particular del cambio de distribución de las subfracciones de HDL. Uno de esos factores es un incremento en la actividad de la proteína transferidora de esteres de colesterol (CETP), que hemos observado recientemente que tiene lugar a mitad de la gestación en la mujer (46,48). La CETP cataliza la transferencia neta de triglicéridos de las VLDL a las lipoproteínas pobres en ellos, LDL y HDL; al mismo tiempo facilita la transferencia de esteres de colesterol en la dirección opuesta, de las LDL y HDL a las VLDL (figura 2). Así pues, el aumento en la actividad de la CETP parece contribuir activamente al enriquecimiento proporcional en triglicéridos de las LDL y HDL. Otro factor que parece también contribuir

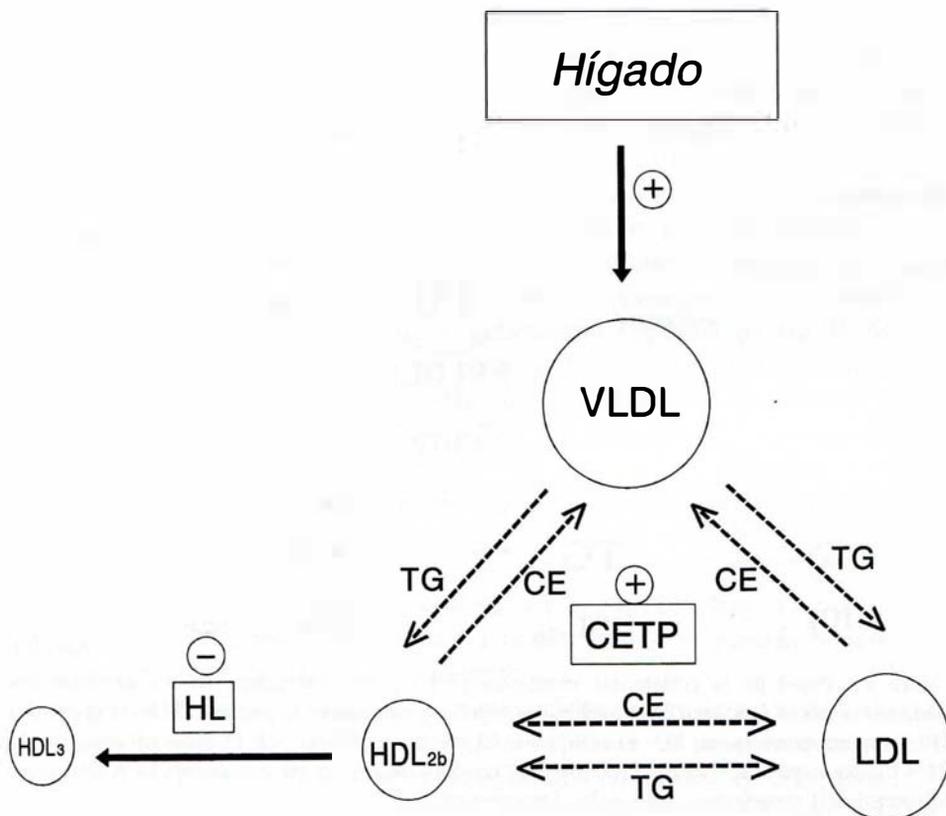


Figura 2.—Mecanismo por el que se produce un enriquecimiento en el contenido de triglicéridos en las LDL y HDL de la embarazada. CETP= Proteína transferidora de ésteres de colesterol; HL= Lipasa hepática; TG= Triglicéridos; CE= Colesterol esterificado.

activamente al acumulo de triglicéridos en las HDL es la disminución progresiva en la actividad de la lipasa hepática (HL) que también se produce a lo largo de la gestación (46). Esta enzima controla la conversión de las partículas de HDL₂ ricas en triglicéridos (HDL_{2b}) en las pequeñas HDL₃, que son pobres en triglicéridos; así pues, la disminución en la actividad de la HL permite el acumulo proporcional de las primeras a expensas de las segundas (ver figura 2). De hecho, de acuerdo con esta posibilidad, nosotros hemos descrito recientemente que mientras existe una correlación lineal, negativa y significativa entre la actividad de la lipasa hepática post-heparínica y la proporción de HDL_{2b} en la mujer embarazada, la correlación es lineal, positiva y significativa entre dicha enzima y la proporción de HDL₃ (46).

Como se muestra en la figura 3, el enriquecimiento en triglicéridos de todas las fracciones lipoprotéicas, y en particular en las HDL y el aumento en los niveles plasmáticos de VLDL, puede encuadrarse en el contexto de la

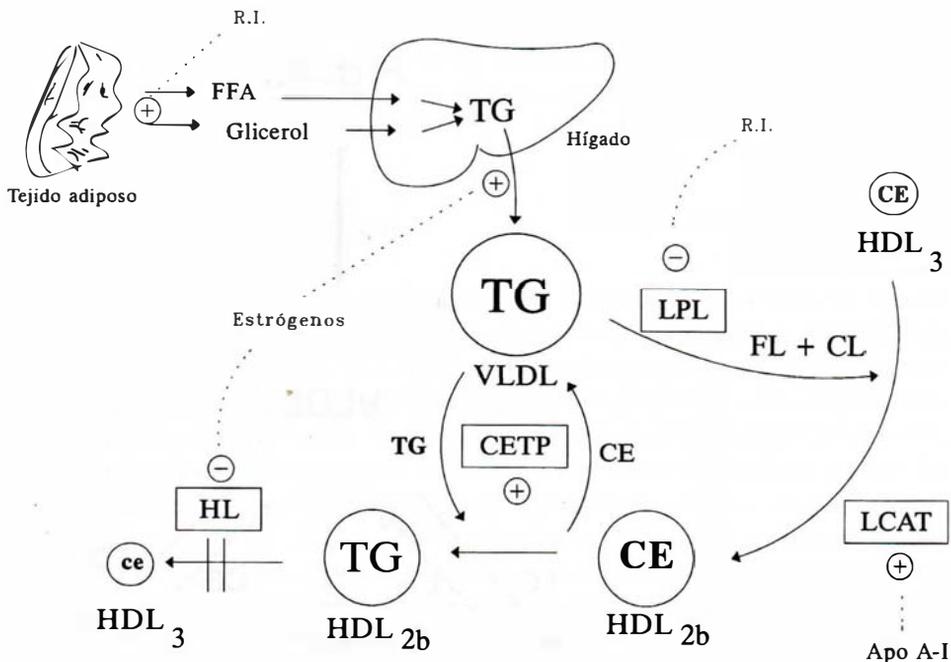


Figura 3.—Papel de la resistencia insulínica (R.I.) y los estrógenos en los cambios más manifiestos que se producen en el metabolismo de lipoproteínas en la gestante. TG= Triglicéridos; LPL= Lipoproteína lipasa; FL= Fosfolípidos; CL= Colesterol libre; CE= Colesterol esterificado; HL= Lipasa hepática; CETP= Proteína transferidora de ésteres de colesterol; LCAT= Lecitín colesterol acil transferasa; Apo A-I= Apoproteína A-I.

aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo de la madre. A su vez, la mayor parte de estos cambios que se producen en el metabolismo de lipoproteínas durante la gestación son inducidos por las modificaciones hormonales que normalmente tienen lugar. Como también se muestra en la figura 3, de entre ellos cabe destacar a dos: la resistencia insulínica y el incremento de los estrógenos. Nosotros hemos podido comprobar que la resistencia insulínica que normalmente se produce durante el último tercio de la gestación contribuye, o incluso es responsable, de la aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo y de la disminución en la actividad LPL de este mismo tejido (42,49-51). Arriba hemos visto que el primer efecto, es decir, la activa lipólisis, es responsable de la aumentada disponibilidad de sustratos para la síntesis de triglicéridos por el hígado y la mayor producción de VLDL. A su vez, la disminuida actividad de la LPL disminuye el aclaramiento de las VLDL de la circulación, contribuyendo ambos factores de forma simultánea al mantenimiento de la hipertrigliceridemia de la madre. El exagerado incremento de los estrógenos que se produce en la gestante (45,46), es también responsable de dos de los cambios comentados. Por un lado, se conoce que los estrógenos

son responsables del incremento en la secreción hepática de las VLDL (8). Por otro lado, mediante estudios directos en la rata y de tratamiento con estrógenos a mujeres postmenopáusicas, se sabe que los estrógenos reducen la actividad y la expresión molecular de la HL (52-54), y nosotros hemos encontrado recientemente la existencia de una correlación inversa lineal y significativa entre la actividad de la lipasa hepática postheparínica y el logaritmo de los niveles plasmáticos de 17-beta-estradiol en mujeres embarazadas (46). Así pues, como se muestra en la figura 3, la resistencia insulínica (R.I., en la figura) y el alto nivel de estrógenos que se presenta en la gestante son responsables no solo de la mayor producción hepática de las VLDL sino también de una disminuida eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de la circulación, incluyendo en ellas tanto a las VLDL como a las HDL_{2b}.

BENEFICIOS DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA MATERNA EN EL FETO Y RECIÉN NACIDO

Aunque los triglicéridos no cruzan la placenta (4), hay varios mecanismos por los que tanto el feto como el recién nacido se pueden beneficiar de su incremento en la circulación materna:

1) A pesar de que el hígado de la rata adulta carece de actividad LPL (55), nosotros hemos observado de forma consistente la presencia de una alta actividad LPL en el hígado de la rata preñada en ayunas de 24 h (27,28,56). Esta actividad puede ser el resultado del "lavado" de la LPL anclada en el endotelio vascular por acción de los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (IDL, derivadas de las VLDL y remanentes de los quilomicrones). Se conoce que estas partículas, productos de la acción de la LPL sobre las VLDL y triglicéridos, transportan la enzima hacia el hígado para su catabolismo final (57,58). De hecho, otras condiciones de exagerada hipertrigliceridemia, como es la administración de Intralipid a ratas no-preñadas, produce también un aumento en la actividad LPL hepática, y el mecanismo que se ha propuesto para ello es el mismo que hemos comentado para el caso de la gestante en ayunas (59). A través de este mecanismo, el hígado de la gestante en ayunas pasaría de ser un órgano exportador de triglicéridos a un aceptor de ellos de la circulación, utilizándolos como sustratos para la cetogénesis. Esto permite que los niveles de cuerpos cetónicos en la circulación de la rata preñada en ayunas aumenten mucho más que en la virgen (28,33), lo cual, además de ser un mecanismo de ahorro de glucosa por los tejidos maternos, beneficia al feto al permitir su fácil accesibilidad a dichos cuerpos cetónicos para su metabolización (ver más arriba).

2) Otro mecanismo por el que el feto se puede beneficiar de la hipertrigliceridemia materna es la accesibilidad a los ácidos grasos esenciales

de la circulación materna. En la madre, estos ácidos grasos proceden de la dieta, y son transportados en su mayor parte en forma de lipoproteínas ricas en triglicéridos (en particular, quilomicrones). De hecho, sabemos que la absorción intestinal de triglicéridos de la dieta y su aparición en plasma se incrementa considerablemente en la rata gestante (60). La presencia de actividades lipásicas en la placenta, permite la hidrólisis de esos triglicéridos en ella, liberando ácidos grasos que difunden al lado fetal (4). Esta posibilidad se apoya en la correlación lineal y positiva que se observa no sólo entre la concentración de triglicéridos en el plasma materno y la placenta, sino también entre los de aquélla y el plasma fetal (47).

3) Otro beneficio que supone la hipertrigliceridemia materna sobre la descendencia es su activa contribución a la síntesis de leche, en preparación de la lactancia (61). Utilizando la rata preñada, nosotros hemos demostrado que al final de la gestación se produce un aumento en la captación de triglicéridos circulantes por la glándula mamaria de la madre (60). A su vez, bloqueando la inducción de la LPL en glándula mamaria mediante la inhibición del pico de prolactina que tiene lugar alrededor del parto tras la administración de progesterona, se inhibe también el descenso de los triglicéridos circulantes que normalmente ocurre en esta etapa (26). Como se muestra en la figura 1, estos hallazgos ponen de manifiesto que el rápido e intenso incremento en la actividad LPL que ocurre en glándula mamaria al final de la gestación, a un tiempo en que la actividad de LPL en tejido adiposo es muy baja, dirige los triglicéridos circulantes para su captación por la glándula mamaria, en vez de para su acumulo en el tejido adiposo, facilitando su aclaramiento de la circulación y la síntesis de leche (7,28,51,61). A través de este mecanismo, los ácidos grasos esenciales derivados de la dieta materna se hacen disponibles para el lactante.

EFECTO DE LAS MODIFICACIONES DE LA HIPERLIPIDEMIA MATERNA SOBRE EL CRECIMIENTO FETAL

Es evidente que la importancia de la hiperlipidemia materna sobre el desarrollo fetal puede ponerse de manifiesto considerando de qué forma, variaciones importantes en la misma modifican el crecimiento intrauterino.

El tratamiento a ratas preñadas con fluvastatina, un inhibidor de la síntesis del colesterol que produce hipocolesterolemia y no parece cruzar la placenta, disminuye el peso de los fetos e incluso produce un alto índice de mortalidad perinatal (62). Además, el tratamiento a ratas preñadas con una resina secuestrante de ac. biliares que no se absorbe, la colestiramina, induce la actividad de la 3-hidroxi-3-metil glutaril CoA reductasa, enzima clave en la síntesis de colesterol, tanto en el hígado de la madre como en el de los fetos (63). Estos hallazgos

demuestran que tanto el crecimiento fetal como su metabolismo son sensibles a las perturbaciones en el metabolismo lipoproteico de la madre.

Bajo condiciones mas fisiológicas, recientemente nosotros hemos encontrado que una dieta rica en sacarosa en la rata preñada, que produce una exagerada hipertrigliceridemia, da lugar al acumulo de triglicéridos en la placenta, un aumento en la actividad LPL en este órgano, y lo que es mas importante, una reducción del peso fetal (64). Existe la posibilidad de que el acumulo de triglicéridos en la placenta haya saturado el proceso de transferencia de ácidos grasos al feto, impidiendo la adecuada disponibilidad de ácidos grasos esenciales, y de esta forma dañando el normal desarrollo fetal.

A pesar de que los anteriores hallazgos ponen de manifiesto que las desviaciones en la hiperlipidemia materna pueden afectar el desarrollo fetal, hay también situaciones de hipercolesterolemia que no afectan al feto. En mujeres que sufren hipercolesterolemia familiar, se ha demostrado que la gestación no incrementa aún mas sus niveles circulantes de colesterol y que esta patología es compatible con el normal desarrollo fetal (65,66). A su vez, nosotros hemos observado recientemente que el desarrollo de hipercolesterolemia a ratas gestantes mediante la ingesta de una dieta rica en colesterol no modifica el peso de los fetos (67).

La protección del feto a la hipercolesterolemia materna puede ser consecuencia de la impermeabilidad de la placenta al colesterol. Esto ha sido motivo de controversia, puesto que hace años se pensaba que el colesterol materno contribuía de forma importante al colesterol fetal (68), mientras que mas recientemente se ha llegado a la conclusión de que el paso placentario de colesterol materno es mínimo (69,70). De todas formas, no existen estudios directos que permitan discernir sobre esta controversia. Sin embargo, en caso de que el colesterol materno atravesara la placenta, cambios en sus niveles en la circulación materna deberían modificar sus niveles en el feto, pero nosotros hemos observado también recientemente que mientras la dieta rica en colesterol modifica de forma importante el perfil lipoproteico en el plasma de la rata gestante, no tiene efecto alguno sobre el de su
en la rata, los requerimientos de colesterol por el feto son satisfechos por su propia síntesis, ya que el colesterol materno no llega a ser accesible al feto debido a la impermeabilidad de la placenta a este lípido. En base a la falta de alteraciones fetales en mujeres que padecen de hipercolesterolemia, parece razonable asumir que esta conclusión es también válida para el hombre.

Así pues, mientras que situaciones de hipocolesterolemia o de exagerada hipertrigliceridemia afectan el desarrollo fetal, e incluso ponen en peligro su viabilidad, la hipercolesterolemia materna no tiene efectos negativos sobre el feto, probablemente como consecuencia de la impermeabilidad de la placenta al colesterol.

Finalmente cabe comentar que condiciones de desviaciones en la

hiperlipidemia materna que incrementen la susceptibilidad de oxidación de sus lípidos circulantes, pueden también producir efectos negativos en los fetos. Aparte de cambios dietéticos o de un intenso ejercicio durante la gestación, que puedan disminuir las reservas antioxidantes y/o incrementar el grado de estrés oxidativo y tener efectos negativos en la descendencia, esta relación entre susceptibilidad a la peroxidación lipídica y desarrollo fetal se ha estudiado en la gestante diabética, donde tiene lugar una aumentada incidencia de abortos y malformaciones congénitas (72-77). Este alto índice de teratogénesis en la gestante diabética se ha asociado a un aumento en el grado de estrés oxidativo (78-80), y recientemente nosotros hemos demostrado que el tratamiento con un antioxidante, como es la vitamina E, previene este efecto en ratas preñadas hechas diabéticas mediante el tratamiento con estreptozotocina antes de la gestación (81). Así pues, estos hallazgos ponen de manifiesto que un incremento del estrés oxidativo en la gestante ejerce efectos negativos sobre el feto, y resulta evidente que desviaciones en el grado, e incluso la calidad, de la hiperlipidemia gestacional pueden modificar su susceptibilidad a la producción de radicales libres.

Así pues, la hiperlipidemia materna es una característica constante en la gestación y una condición necesaria para el continuo aporte de sustratos hacia el feto. Sin embargo, la dificultad de los lípidos en atravesar la placenta protege al feto de algunas, aunque no de todas, las desviaciones que se puedan producir en los niveles de lípidos en la circulación materna.

AGRADECIMIENTOS

En el presente capítulo se han revisado los principales trabajos que hemos realizado sobre el tema del metabolismo lipídico en la gestación a lo largo de varios años, con la participación de numerosos colaboradores, los cuales se citan en la bibliografía que se acompaña. Sería prolijo repetir aquí sus nombres, con el riesgo de olvidar alguno, pero deseo hacer notar que sin su ayuda, dedicación y esfuerzo personal, este estudio no se hubiera podido llevar a cabo. Por ello, desde aquí les manifiesto mi mas sincero agradecimiento, con la satisfacción de que muchos de estos colaboradores han superado con creces las enseñanzas que recibieron, alcanzando un excelente nivel científico, del que me siento orgulloso.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) HERRERA, E., PALACÍN, M., MARTÍN, A., LASUNCIÓN, M. A.: "Relationship between maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with maternal diabetes of varying severity". *Diabetes* (1985), **34(Suppl.2)**:42-46.

- (2) LASUNCIÓN, M. A., LORENZO, J., PALACÍN, M., HERRERA, E.: "Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus". *Biol Neonate* (1987), **51**:86-93.
- (3) HERRERA, E., LASUNCIÓN, M. A., GÓMEZ-CORONADO, D., MARTÍN, A., BONET, B.: "Lipid metabolic interactions in the mother during pregnancy and their fetal repercussions". In: Cuezva JM, Pascual Leone AM, Patel MS, eds. *Endocrine and biochemical development of the fetus and neonate*. New York: Plenum Press, (1990), 213-230.
- (4) HERRERA, E., LASUNCIÓN, M. A., ASUNCIÓN, M.: "Placental transport of free fatty acids, glycerol and ketone bodies". In: Polin R, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: W.B.Saunders, (1992), 291-298.
- (5) LÓPEZ LUNA, P., MAIER, I., HERRERA, E.: "Carcass and tissue fat content in the pregnant rat". *Biol Neonate* (1991), **60**:29-38.
- (6) HYTTEN, F. E., LEITCH, I.: "The physiology of human pregnancy". Oxford: Blackwell Scientific, (1971).
- (7) HERRERA, E., GÓMEZ CORONADO, D., LASUNCIÓN, M. A.: "Lipid metabolism in pregnancy". *Biol Neonate* (1987), **51**:70-77.
- (8) KNOPP, R. H., BONET, B., LASUNCIÓN, M. A., MONTELONGO, A., HERRERA, E.: "Lipoprotein metabolism in pregnancy". In: Herrera E, Knopp RH, eds. *Perinatal Biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992:19-51.
- (9) BONET, B., HERRERA, E.: "Maternal hypothyroidism during the first half of gestation compromises normal catabolic adaptations of late gestation in the rat". *Endocrinology* (1991), **129**:210-216.
- (10) BONET, B., HERRERA, E.: "Different response to maternal hypothyroidism during the first and second half of gestation in the rat". *Endocrinology* (1988), **122**:450-455.
- (11) MARTÍN, A., HERRERA, E.: "Different responses to maternal diabetes during the first and second half of gestation in the streptozotocin-treated rat". *Isr J Med Sci* (1991), **27**:442-448.
- (12) VILLAR, J., COGSWELL, M., KESTLER, E., CASTILLO, P., MENÉNDEZ, R., REPKE, J. T.: "Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight". *Am J Obstet Gynecol* (1992), **167**:1344-1352.
- (13) MOORE, B. J., BRASSEL, J. A.: "One cycle of reproduction consisting of pregnancy, lactation, and recovery: effects on carcass composition in ad libitum-fed and food-restricted rats". *J Nutr* (1984), **114**:1548-1559.
- (14) LÓPEZ-LUNA, P., MUÑOZ, T., HERRERA, E.: "Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation". *Life Sci* (1986), **39**:1389-1393.
- (15) MURPHY, S. P., ABRAMS, B. F.: "Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women". *Am J Public Health* (1993), **83**:1161-1163.
- (16) KNOPP, R. H., BOROUSH, M. A., O'SULLIVAN, J. B.: "Lipid metabolism in pregnancy. II. Postheparin lipolytic activity and hypertriglyceridemia in the pregnant rat". *Metabolism* (1975), **24**:481-493.
- (17) LUDEÑA, M. C., MENA, M. A., SALINAS, M., HERRERA, E.: "Effects of alcohol ingestion in the pregnant rat on daily food intake, offspring growth and metabolic parameters". *Gen Pharmacol* (1983), **14**:327-332.
- (18) BEATON, G. H., BEARE, J., RYV, M. H., MCHEWRY, E. W.: "Protein metabolism in the pregnant rat". *J Nutr* (1954), **54**:291-313.
- (19) LEDERMAN, S. A., ROSSO, P.: "Effects of food restriction on maternal weight and body composition in pregnant and non-pregnant rats". *Growth* (1980), **44**:77-88.
- (20) FAIN, J. M., SCOW, R. O.: "Fatty acid synthesis in vivo in maternal and fetal tissues in the rat". *Am J Physiol* (1966), **210**:19-25.

- (21) PALACÍN, M., LASUNCIÓN, M. A., ASUNCIÓN, M., HERRERA, E.: "Circulating metabolite utilization by perituterine adipose tissue in situ in the pregnant rat". *Metabolism* (1991), **40**:534-539.
- (22) HERRERA, E., LASUNCIÓN, M. A., PALACÍN, M., ZORZANO, A., BONET, B.: "Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era". *Diabetes* (1991), **40 Suppl 2**:83-88.
- (23) KNOPP, R. H., HERRERA, E., FREINKEL, N.: "Carbohydrate metabolism in pregnancy.VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation". *J Clin Invest* (1970), **49**:1438-1446.
- (24) CHAVES, J. M., HERRERA, E.: "In vitro glycerol metabolism in adipose tissue from fasted pregnant rats". *Biochem Biophys Res Commun* (1978), **85**:1299-1306.
- (25) MARTÍN-HIDALGO, A., HOLM, C., BELFRAGE, P., SCHOTZ, M. C., HERRERA, E.: "Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy". *Am J Physiol* (1994), **266**:E930-E935.
- (26) RAMÍREZ, I., LLOBERA, M., HERRERA, E.: "Circulating triacylglycerols, lipoproteins, and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity". *Metabolism* (1983), **32**:333-341.
- (27) LÓPEZ-LUNA, P., OLEA, J., HERRERA, E.: "Effect of starvation on lipoprotein lipase activity in different tissues during gestation in the rat". *Biochim Biophys Acta Lipids Lipid Metab* (1994), **1215**:275-279.
- (28) HERRERA, E., LASUNCIÓN, M. A., GÓMEZ CORONADO, D., ARANDA P., LÓPEZ LUNA, P., MAIER, I.: "Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy". *Am J Obstet Gynecol* (1988), **158**:1575-1583.
- (29) OTWAY, S., ROBINSON, D. S.: "The significance of changes in tissue clearing-factor lipase activity in relation to the lipaemia of pregnancy". *Biochem J* (1968), **106**:677-682.
- (30) MAMPEL, T., VILLARROYA, F., HERRERA, E.: "Hepatectomy-nephrectomy effects in the pregnant rat and fetus". *Biochem Biophys Res Commun* (1985), **131**:1219-1225.
- (31) ZORZANO, A., HERRERA, E.: "Comparative utilization of glycerol and alanine as liver gluconeogenic substrates in the fed late pregnant rat". *Int J Biochem* (1986), **18**:583-587.
- (32) WASFI, I., WEINSTEIN, I., HEIMBERG, M.: "Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats". *Endocrinology* (1980), **107**:584-596.
- (33) SCOW, R. O., CHERNICK, S. S., BRINLEY, M. S.: "Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat". *Am J Physiol* (1964), **206**:796-804.
- (34) HERRERA, E., KNOPP, R. H., FREINKEL, N.: "Carbohydrate metabolism in pregnancy VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis and nitrogen metabolism during gestation in the fed and fasted rat". *J Clin Invest* (1969), **48**:2260-2272.
- (35) CHAVES, J. M., HERRERA, E.: "In vivo glycerol metabolism in the pregnant rat". *Biol Neonate* (1980), **37**:172-179.
- (36) ZORZANO, A., LASUNCIÓN, M. A., HERRERA, E.: "Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat". *Metabolism* (1986), **35**:297-303.
- (37) SHAMBAUGH, G. E., III, METZGER, B. E., RADOSEVICH, J. A. "Nutrient metabolism and fetal brain development". In: Herrera E, Knopp RH, eds. Perinatal biochemistry. Boca Raton: CRC Press, (1992), 213-231.
- (38) PATEL, M. S., JOHNSON, C. A., RATAN, R., OWEN, D. E.: "The metabolism of ketone bodies in developing human brain: development of ketone-body utilizing enzymes and ketone bodies as precursors for lipid syntesis". *J Neurochem* (1975), **25**:905-908.

- (39) HERRERA, E., LASUNCIÓN, M. A., MARTÍN, A., ZORZANO, A.: "Carbohydrate-lipid interactions in pregnancy". In: Herrera E, Knopp RH, eds. *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, (1992), 1-18.
- (40) MUÑOZ, C., LÓPEZ-LUNA, P., HERRERA, E.: "Glucose and insulin tolerance tests in the rat on different days of gestation". *Biol Neonate* (1995), **68**:282-291.
- (41) HERRERA, E., MUÑOZ, C., LÓPEZ-LUNA, P., RAMOS, P.: "Carbohydrate-lipid interactions during gestation and their control by insulin". *Brazilian J Med Biol Res* (1994), **27**:2499-2519.
- (42) RAMOS, P., HERRERA, E.: "Reversion of insulin resistance in the rat during late pregnancy by 72-h glucose infusion". *Am J Physiol Endocrinol Metab* (1995), **269**:E858-E863.
- (43) MARTÍN, A., ZORZANO, A., CARUNCHO, I., HERRERA, E.: "Glucose tolerance tests and *in vivo* response to intravenous insulin in the unanaesthetized late pregnant rat and their consequences to the fetus". *Diabete Metab* (1986), **12**:302-307.
- (44) KNOPP, R.H., RUDER, H. J., HERRERA, E., FREINKEL, N.: "Carbohydrate metabolism in pregnancy VII. Insulin tolerance during late pregnancy in the fed and fasted rat". *Acta Endocrinol* (Copenh) (1970), **65**:352-360.
- (45) MONTELONGO, A., LASUNCIÓN, M. A., PALLARDO, L. F., HERRERA, E.: "Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women". *Diabetes* (1992), **41**:1651-1659.
- (46) ÁLVAREZ, J. J., MONTELONGO, A., IGLESIAS, A., LASUNCIÓN, M. A., HERRERA, E.: "Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women". *J Lipid Res* (1996), **37**:299-308.
- (47) HERRERA, E., MARTÍN, A., MONTELONGO, A., DOMÍNGUEZ, M., LASUNCIÓN, M. A.: "Serum lipid profile in diabetic pregnancy". *Avanc Diabet* (1992), **5** (Supl. 1):73-84.
- (48) IGLESIAS, A., MONTELONGO, A., HERRERA, E., LASUNCIÓN, M. A.: "Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum". *Clin Biochem* (1994), **27**:63-68.
- (49) HERRERA, E., RAMOS, P., MARTÍN, A.: "Control by insulin of adipose tissue lipoprotein lipase activity during late pregnancy in the rat". In: Shafrir E, ed. *Frontiers in Diabetes Research. Lessons From Animal Diabetes III*. London: Smith-Gordon, (1990), 551-554.
- (50) MARTÍN, A., RAMOS, P., HERRERA, E.: "Modulation of lipoprotein lipase activity in adipose tissue during late pregnancy". In: Medina, J. M., Quero, J., eds. *Physiologic Basis of Perinatal Care*. Madrid: Ediciones Ergon, (1993), 117-122.
- (51) RAMOS, P., HERRERA, E.: "Comparative responsiveness to prolonged hyperinsulinemia between adipose-tissue and mammary-gland lipoprotein lipase activities in pregnant rats". *Early Pregnancy: Biol and Med* (1996), **2**:29-35.
- (52) BRINTON, E. A.: "Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises levels and production rates of lipoprotein A-I and lowers hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1996), **16**:431-440.
- (53) PEINADO-ONSURBE, J., STAELS, B., VANDERSCHUEREN, D., BOUILLON, R., AUWERX, J.: "Effects of sex steroids on hepatic and lipoprotein lipase activity and mRNA in the rat." *Horm Res* (1993), **40**:184-188.
- (54) APPLEBAUM, D. M., GOLDBERG, A. P., PYKALISTO, O. J., BRUNZELL, J. D., HAZZARD, W. R.: "Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity. Selective decline in hepatic triglyceride lipase." *J Clin Invest* (1977), **59**:601-608.
- (55) BRAUN, J. E. A., SEVERSON, D. L.: "Regulation of synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase." *Biochem J* (1992), **287**:337-347.

- (56) TESTAR, X., LLOBERA, M., HERRERA, E.: "Metabolic response to starvation at late gestation in chronically ethanol-treated and pair-fed undernourished rats." *Metabolism* (1988), **37**:1008-1014.
- (57) VILARÓ, S., LLOBERA, M., BENGTTSSON-OLIVECRONA, G., OLIVECRONA, T.: "Lipoprotein lipase uptake by the liver: localization, turnover, and metabolic role." *Am J Physiol* (1988), **254**:G711-G722.
- (58) SKOTTOVA, N., SAVONEN, R., LOOKENE, A., HULTIN, M., OLIVECRONA, G.: "Lipoprotein lipase enhances removal of chylomicrons and chylomicron remnants by the perfused rat liver." *J Lipid Res* (1995), **36**:1334-1344.
- (59) VILARÓ, S., REINA, M., RAMÍREZ, I., LLOBERA, M.: "Intralipid administration induces a lipoprotein lipase-like activity in the livers of starved adult rats." *Biochem J* (1986), **236**:273-278.
- (60) ARGILES, J., HERRERA, E.: "Appearance of circulating and tissue ¹⁴C-lipids after oral ¹⁴C-tripalmitate administration in the late pregnant rat." *Metabolism* (1989), **38**:104-108.
- (61) HERRERA, E., RAMOS, P., LÓPEZ-LUNA, P., LASUNCIÓN, M. A.: "Metabolic interactions during pregnancy in preparation for lactation." In: Serrano Ríos, M., Sastre, A., Pérez Juez, M. A., Entrala, A., De Sabesti, C., eds. Dairy products in human health and nutrition. Rotterdam: Balkema, A. A. (1994), 189-197.
- (62) HRAB, R. V., HARTMAN, H. A., COX, R. H., Jr.: "Prevention of fluvastatin-induced toxicity, mortality, and cardiac myopathy in pregnant rats by mevalonic acid supplementation." *Teratology* (1994), **50**:19-26.
- (63) HAAVE, N. C., INNIS, S. M.: "Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in foetal rats by maternal cholestyramine feeding." *J Dev Physiol* (1988), **10**:247-255.
- (64) SORIA, A., CHICCO, A., MOCCHIUTTI, N., GUTMAN, R., LOMBARDO Y. B., MARTÍN-HIDALGO, A., HERRERA, E.: "Effect of a sucrose-rich diet on triglyceride metabolism during gestation in the rat." *J Nutr* (1996), **126**:2481-2486.
- (65) POTTER, J. M., NESTEL, P. J.: "The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies." *Am J Obstet Gynecol* (1979), **133**:165-170.
- (66) KROON, A. A., SWINKELS, D. W., VAN DONGEN, P. W. J., STALENHOEF, A. F. H.: "Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long-term low-density lipoprotein apheresis." *Metabolism* (1994), **43**:1164-1170.
- (67) MUNILLA, M. A., HERRERA, E.: "Diferente respuesta a una dieta hipercolesterolemia en el perfil lipoproteico de ratas preñadas y vírgenes." VIII Congreso Nac Soc Esp Arteriosclerosis (1995), La Coruña (Abstract)
- (68) PITKIN, R. M., CONNOR, W. E., LIN, D. S.: "Cholesterol metabolism and placental transfer in the pregnant rhesus monkey." *J Clin Invest* (1972), **51**:2584-2592.
- (69) PARKER, C. R., Jr., DEAHL, T., DREWRY, P., HANKINS, G.: "Analysis of the potential for transfer of lipoprotein-cholesterol across the human placenta." *Early Hum Dev* (1983), **8**:289-295.
- (70) NEARY, R. H., KILBY, M. D., KUMPATULA, P., GAME, F. L., BHATNAGAR, D., DURRINGTON, P. N., O'BRIEN, P. M. S.: "Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy." *Clin Sci* (1995), **88**:311-318.
- (71) MUNILLA, M. A., HERRERA, E.: "Efecto de la ingestión de dieta rica en coleserol sobre el perfil lipoproteico en la rata gestante." VI Reun Bioq Perinatal de la S E B (1994), Toledo (Abstract)
- (72) NASRAT, H. A., SALLEH, M., ARDAWI, M., GHAFOURI, H.: "Outcome of pregnancy in diabetic mothers." *Int J Gynecol Obstet* (1993), **43**:29-34.

- (73) ERIKSSON, U. J., SWENNE, I.: "Diabetes in pregnancy: Fetal macrosomia, hyperinsulinism, and islet hyperplasia in the offspring of rats subjected to temporary protein-energy malnutrition early in life." *Pediatr Res* (1993), **34**:791-795.
- (74) BUCHANAN, T. A., DENNO, K. M., SIPOS, G. F., SADLER, T. W.: "Diabetic teratogenesis: In vitro evidence for a multifactorial etiology with little contribution from glucose per se." *Diabetes* (1994), **43**:656-660.
- (75) WENTZEL, P., JANSSON, L., ERIKSSON, U. J.: "Diabetes in pregnancy: Uterine blood flow and embryonic development in the rat." *Pediatr Res* (1995), **38**:598-606.
- (76) MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L.: "Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: Identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies." *Am J Med Genet* (1994), **51**:108-113.
- (77) TOWNER, D., KJOS, S. L., LEUNG, B., MONTORO, M. M., XIANG, A., MESTMAN, J. H., BUCHANAN, T. A.: "Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM - Increased risk from poor maternal metabolic control but not from exposure to sulfonylurea drugs." *Diabetes Care* (1995), **18**:1446-1451.
- (78) ERIKSSON, U. J., BORG, L. A. H.: "Diabetes and embryonic malformations: Role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos." *Diabetes* (1993), **42**:411-419.
- (79) REECE, E. A., WIZNITZER, A., HOMKO, C. J., HAGAY, Z., WU, Y. K.: "Synchronization of the factors critical for diabetic teratogenesis: An in vitro model." *Am J Obstet Gynecol* (1996), **174**:1284-1288.
- (80) SADLER, L. S., ROBINSON, L. K., MSALL, M. E.: "Diabetic embryopathy: Possible pathogenesis." *Am J Med Genet* (1995), **55**:363-366.
- (81) VIANA, M., HERRERA, E., BONET, B.: "Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat." *Prevention by vitamin E. Diabetologia* (1996), **39**:1041-1046.